إعداد الأستاذ: بن خريف مصطفى
ثانوية الرائد بعرير محمد العربي
- عين الملح -

دور البروتينات في الدفاع عن الذات

36 سؤال و جواب

النشاط 01: تذكير بالمكتسبات

1- كيف تتصدى العضوية للأجسام الغريبة؟ بنوعين من الاستجابة المناعية:
- **الاستجابة المناعية اللانوعية:** تشمل خطين دفاعيين:
  - الخط الدفاعي الأول: الحواجز (الموانع) الدفاعية الطبيعية.
  - الخط الدفاعي الثاني: الرد الالتهابي.
- **الاستجابة المناعية النوعية:** تمثل الخط الدفاعي الثالث وهي نوعان:
  - **استجابة مناعية خلطية:** تتدخل فيها الخلايا البلازمية بإنتاج الأجسام المضادة.
  - **استجابة مناعية خلوية:** تتدخل فيها اللمفاويات LTc.

2- لماذا يسمى النوع الأول بالاستجابة اللانوعية؟ لأنها **لا تختص بنوع** محدد من الأجسام الغريبة وتتخلص من كل المستضدات بنفس الكيفية. وتسمى كذلك بالمناعة **الطبيعية أو الفطرية** لأن العناصر المتدخلة فيها موجودة في العضوية قبل دخول المستضد.

3- لماذا يسمى النوع الثاني بالاستجابة النوعية؟ لأن كل استجابة تختص **بنوع محدد** من المستضدات حرض على إثارتها.

النشاط 02: الذات واللاذات

3- ما الهدف من تجربة الوسم المناعي (الفلورة المناعية)؟ تحديد مناطق تمركز الجزيئات البروتينية المحددة للذات من اللاذات.

4- ما هو دور الغشاء الهيولي في الدفاع عن الذات؟ يحمل الغشاء الهيولي بروتينات غشائية خاصة محددة للذات وبفضلها يراقب ويتعرف على الجزيئات الغريبة التي يمكن أن تخترقه.

5- ما هي الخواص الفيزيائية للغشاء الهيولي؟ يتميز الغشاء الهيولي بميزتين فيزيائيتين أساسيتين: 1- **فسيفسائي:** لأنه يتكون من جزيئات متنوعة مختلفة الأحجام و الأوضاع و الطبيعة الكيميائية. 2- **مائع:** لأن جزيئاته الغشائية غير مستقرة (تتحرك باستمرار).

6- صف تجربة التهجين الخلوي.
- **التجربة:** بتقنية خاصة، ندمج خليتين مختلفتين (خلية فأر وخلية إنسان مثلا) بحيث تكون البروتينات الغشائية لأحد الخليتين مرتبطة بأجسام مضادة مفلورة بلون معين والبروتينات الغشائية للخلية الأخرى مرتبطة بأجسام مضادة مفلورة بلون آخر.
- **الملاحظة:** بعد اندماج الخليتين، نلاحظ توزع الفلورة بانتظام حول الخلية الكبيرة الهجينة الناتجة عن اندماج الخليتين.
- **النتيجة:** بروتينات الغشاء الهيولي غير ثابتة بل هي في حركة دائمة مما يكسبه خاصية **الميوعة**.

7- ما الهدف من تجربة التهجين الخلوي؟ إثبات خاصية الميوعة للغشاء الهيولي.

8- بين تجريبيا الطبيعة الكيميائية للجزيئات المحددة للذات؟ وصف تجربة معالجة خلية لمفاوية بالإنزيم غليكوسيداز.

9- عرف مورثات الـ CMH. مجموعة من المورثات تُشرف على إنتاج بروتينات غشائية مُحدِّدة للذات تُدعى الـ HLA.

10- عرف الـ HLA. جزيئات غشائية ذات طبيعة غليكوبروتينية ناتجة عن التعبير المورثي لمورثات الـ CMH دورها التمييز بين الذات واللاذات (الـ HLA جزيئات خاصة بالإنسان، وتسمى عند الكائنات الأخرى: جزيئات الـ CMH).

ملاحظة: تشمل عبارة **"معقد الـ CMH"** كل من المورثات والجزيئات.

11- بماذا تتميز مورثات الـ CMH؟ تتميز مورثات الـ CMH بثلاث ميزات: 1- عدد كبير من الأليلات (تنوع كبير)، 2- لا توجد سيادة بين الأليلات، 3- مرتبطة ومتقاربة على الصبغي.

ملاحظة: إذا طلب تفسير اختلاف الـ CMH، اختلاف الـ HLA ورفض الطعم، فإننا نفسرها بالمميزات الثلاث لمورثات الـ CMH.

12- فسر اختلاف جزيئات الـ HLA من شخص لآخر. لأن مورثات الـ CMH التي تشرف على إنتاج جزيئات الـ HLA تتميز بـ: 1- عدد كبير من الأليلات، 2- لا توجد سيادة بينها، 3- مرتبطة و متقاربة على الصبغي، وبالتالي تنتج جزيئات HLA مختلفة من شخص لآخر.

13- فسر رفض الطعم بين الأشخاص؟ كل شخص يتميز بـ CMH معين لأن كل مورثة من مورثاته لها عدد كبير من الأليلات ولا توجد سيادة بينها ومرتبطة ومتقاربة على الصبغي، وبالتالي تنوع الـ HLA بين الأفراد، مما يفسر رفض الطعوم.

14- فسر اختلاف الزمر الدموية. يعود اختلاف الزمر الدموية إلى اختلاف نوع السكر السادس المرتبط بالجزيئة القاعدية المميزة للزمرة الدموية.

15- عرف الأليل. هو شكل من أشكال المورثة.

معلومة 1: يمكن أن يكون للمورثة الواحدة عدد كبير من الأليلات يصل الـ 50، ولكن كل فرد لا يحمل إلا أليلين فقط لكل مورثة يُحملان على الصبغيين المتماثلين (أحدهما آت من الأب والآخر من الأم).

16- عرف الذات. مجموعة من الجزيئات مشفرة وراثيا ومحمولة على السطح الخارجي لأغشية خلايا العضوية. يصطلح عليها بالمعقد الـ CMH والنظام ABO والنظام Rh، وهي تمثل بطاقة الهوية البيولوجية للفرد.

17- عرف اللاذات. مجموع الجزيئات الغريبة عن العضوية والقادرة على إثارة استجابة مناعية والتفاعل نوعيا مع ناتج الاستجابة قصد القضاء عليه.

الأنشطة 03، 04، 05: الاستجابة المناعية الخلطية

18- لماذا تسمى بالاستجابة الخلطية؟ لأنها تتم بتدخل جزيئات (أجسام مضادة) تنتقل في السوائل الخلطية للعضوية (المصل واللمف أساسا).

19- ما الهدف من تجربة الانتشار المناعي (أوشترلوني)؟ تثبت خاصية **النوعية** للأجسام المضادة اتجاه المستضد الذي حرض إنتاجها.

20- عرف الجسم المضاد. جزيئة بروتينية من النوع δ غلوبيلين تنتجها الخلايا البلازمية، ترتبط نوعيا بالمستضدات وتشكل معقدات مناعية تعدّل من سميتها.

معلومة 2: الأجسام المضادة عالية التخصص اتجاه المستضد الذي حرض إنتاجها، ومع ذلك يمكنها الارتباط مع مستضد آخر ذو بنية مشابهة.

معلومة 3: توجد نوعين من الأجسام المضادة: أجسام مضادة حرة تسبح في المصل (مصلية) و أجسام مضادة مرتبطة بأغشية الخلايا (غشائية).
تصنف الأجسام المضادة إلى خمسة أنواع تتركب كلها من نفس الوحدة (بنية على شكل حرف Y تتركب من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين ترتبط بجسور ثنائية الكبريت). يختلف عدد الوحدات من جسم مضاد لآخر، كما أن هذه الوحدات تختلف في طول السلاسل الثقيلة والخفيفة وعدد الجسور الكبريتية. وبعض الأجسام المضادة ترتبط بالخلايا البالعة وتنشِّط عناصر المتمم والبعض الآخر لا تقوم بذلك.

الجسم المضاد IgG: يتكون من بنية واحدة Y ويمثل 75% من الأجسام المضادة المصلية. يرتبط بمختلف المستضدات ويشكل معقدات مناعية لتسهيل بلعمتها. هذا النوع هو الوحيد الذي يمكنه العبور من الأم إلى الجنين عبر المشيمة.

الجسم المضاد IgA: يصنف الثاني من حيث الكمية. يتكون في المصل من وحدة واحدة Y وفي الإفرازات من وحدتين Y مرتبطتين. يفرز أساسا مع الإفرازات الخارجية: الدموع، اللعاب، المخاط.

الجسم المضاد IgM: يصنف الثالث من حيث كميته في المصل. تفرزه الخلايا البلازمية في بداية تمايزها و يتكون من ارتباط خمسة (5) وحدات Y. يوجد نوع من الـ IgM الغشائي يتكون من وحدة واحدة Y ويقوم بدور مستقبل غشائي نوعي على غشاء الخلية اللمفاوية LB يسمى الـ BCR.

الجسم المضاد IgD: يوجد بكمية قليلة جدا في المصل ويتكون من وحدة واحدة Y. يتواجد أساسا على سطح غشاء الخلية اللمفاوية LB حيث يمثل المستقبل الغشائي النوعي للمستضدات (BCR). دوره في المصل مازال محل بحث ولم يوضح بعد.

الجسم المضاد IgE: الجسم المضاد الأقل كمية في المصل. يتكون من وحدة واحدة Y ويفرز في تفاعلات فرط الحساسية.

21- بماذا يتميز المستضد؟ بميزتين أساسيتين:
- يختلف وراثيا عن العضوية (لا يحمل محددات الذات).
- عند دخوله للعضوية يحرضها على استجابة مناعية ضده.

ملاحظة: من هاتين الميزتين **نعرف المستضد** كما يلي: كل عنصر يختلف وراثيا عن العضوية، وعند دخوله فيها يحرض الجهاز المناعي على استجابة مناعية قصد التخلص منه.

22- ما هو الأناتوكسين؟ توكسين فاقد لقدرته السمية ومحتفظ بقدرته المستضدية (القدرة على إثارة استجابة مناعية).

23- كيف يصبح الجسم المضاد فعال؟ عند ارتباطه بالمستضد وتشكل المعقد المناعي.

24- ما هي مميزات الاستجابة المناعية النوعية؟ ثلاث ميزات: النوعية، الاكتساب والنقل.
- **النوعية:** لأن العناصر المتدخلة فيها (الأجسام المضادة واللفاويات السامة LTc) لا تتعرف وتهاجم إلا المستضد الذي حرض إنتاجها لوجود التكاملات البنيوية.
- **الاكتساب:** لأن العضوية تكتسب مناعة بعد دخول المستضد وإثارته استجابة مناعية، وذلك بفضل الخلايا الذاكرة LBm، LT8m وLT4m المسؤولة عن حفظ المناعة.
- **النقل:** يمكن نقلها من عضوية لأخرى (نقل المصل الممنع - الاستمصال - أو الخلايا اللمفاوية).

25- بماذا تتميز الاستجابة المناعية الثانوية (عند دخول المستضد لمرة ثانية)؟ مقارنة بالاستجابة الأولية (عند دخول المستضد للمرة الأولى) الاستجابة الثانوية تكون:
- **أكثر سرعة:** لأن الخلايا الذاكرة تحتفظ بخصائص المستضد وبالتالي تتكاثر وتتمايز مباشرة إلى خلايا بلازمية منتجة لأجسام مضادة نوعية وتوفر زمن التعرف على المستضد.

- **أكثر فعالية:** لأنه يتم فيها إنتاج كمية كبيرة من العناصر الدفاعية (Ig وLTc) في وقت أقل.

معلومة 4: بعد دخول نفس المستضد للعضوية لأكثر من مرة، فإن الأجسام المضادة **"تنضج"** أي يصبح موقع تثبيت محدد المستضد أكثر تكاملا مع محدد المستضد من المرات السابقة وبالتالي يتم الارتباط والتخلص من المستضد في وقت أقل.

الأنشطة 06، 07، 08 الاستجابة المناعية الخلوية

26- لماذا تحدث بكتيريا السل (البكتيريا العصوية BK) استجابة مناعية خلوية وليس خلطية؟ لأن هذه البكتيريا تغزو الخلية وتتكاثر داخلها فتتدخل الـ LTc للتخلص من الخلايا المصابة بها.

معلومة 5: الأجسام المضادة لا تدخل للخلايا، لذا تقصى الخلايا المصابة ببكتيريا ذات تكاثر داخل خلوي باستجابة خلوية بتدخل الـ LTc.

27- قارن بين انتقاء الخلايا اللمفاوية LB وLT في غياب وفي وجود المستضد؟

- **الانتقاء في غياب المستضد:** مقره الأعضاء اللمفاوية المركزية (LB في نخاع العظم وLT في الغدة التيموسية). يتم فيه انتقاء الخلايا اللمفاوية المؤهلة مناعيا والتخلص من باقي الخلايا اللمفاوية.
- **الانتقاء في وجود المستضد:** مقره الأعضاء اللمفاوية المحيطية (الطحال، العقد اللمفاوية، اللوزتين وصفائح بير). يتم فيه انتقاء لمة (مجموعة) من الخلايا تتعرف نوعيا على المستضد وتولد استجابة مناعية.

28- بماذا تتميز الخلايا اللمفاوية المؤهلة مناعية؟ تحمل مستقبلات غشائية نوعية (BCR وTCR) تتعرف على جزيئات الـ HLA الخاصة بالفرد ولا تتعرف على ببتيدات الذات. هذه المستقبلات تتكامل بنيويا مع نوع من المستضدات وتولد استجابة مناعية.

29- لماذا يعتبر نخاع العظم والغدة التيموسية أعضاء لمفاوية مركزية في الجهاز المناعي؟ لأن نخاع العظم **مقر نشأة** اللمفاويات LB وLT و**مقر نضج** اللمفاويات LB. والغدة التيموسية **مقر نضج** الخلايا LT.

30- لماذا يعتبر الطحال، العقد اللمفاوية، اللوزتين وصفائح بير أعضاء لمفاوية محيطية في الجهاز المناعي؟
يتم فيها **تكاثر وتمايز** الخلايا LB، LT8 وLT4 إلى خلايا بلازمية، سامة ومساعدة (لا تنشأ أو نضج فيها الخلايا اللمفاوية).

30- قارن بين الاستجابتين الخلطية والخلوية.

- **الاستجابة الخلطية**
  - **نوع المستضد:** خارجي المنشأ (مستدخل): جزيئات منحلة، بكتيريا ذات تكاثر خارج خلوي.
  - **التعرف على المستضد:** تعرض الخلية العارضة محدد المستضد رفقة الـ HLAII لتتعرف عليه الـ LT4 **تعرفا مزدوجا**. وتتعرف الـ LB على المستضد بواسطة مستقبلاتها الغشائية النوعية BCR **(تحسيس مباشر)**.
  - **الخلايا الفاعلة:** الخلايا البلازمية بإفراز الأجسام المضادة.
  - **التخلص من المستضد:** تشكل معقدات مناعية تقوم البالعات ببلعمتها.
- **الاستجابة الخلوية**
  - **نوع المستضد:** داخلي المنشأ: خلايا مصابة بفيروس، خلايا سرطانية، خلايا مصابة ببكتيريا (بكتيريا تتكاثر داخل الخلايا)، وزرع الطعوم.
  - **التعرف على المستضد:** تعرض الخلية المصابة محدد المستضد رفقة الـ HLAI وتتعرف عليه الـ LT8 تعرفا مزدوجا بواسطة مستقبلاتها الغشائية النوعية TCR.
  - **الخلايا الفاعلة:** الخلايا اللمفاوية السامة LTc.
  - **التخلص من المستضد:** تتعرف الخلية LTc على الخلية المصابة تعرفا مزدوجا وتفرز بروتينات البرفورين التي تشكل ثقوب في غشاء الخلية المصابة لتخريبها بصدمة حلولية.

31- قارن بين عملية البلعمة في الاستجابتين النوعية واللانوعية؟ في كل من الاستجابتين تتم البلعمة في نفس المراحل (التثبيت، الإحاطة، الادخال، الهضم، الإطراح) ويكمن الفرق في:

- **الاستجابة اللانوعية:** تلتصق الخلايا البالعة مباشرة بالمستضد وتقوم ببلعمته.
- **الاستجابة النوعية (الخلطية):** تحمل الخلايا البالعة مستقبلات غشائية نوعية على غشائها يتثبت عليها الجسم المضاد المرتبط بالمستضد (المعقد المناعي) بواسطة موقع التثبيت في المنطقة الثابتة منه ثم تتم بلعمة المعقد المناعي.

النشاطين 09، 10: التعاون المناعي واختيار نمط الاستجابة

32- اشرح باختصار التعاون المناعي (التنسيق الوظيفي بين الخلايا المناعية، آلية تحفيز الخلايا اللمفاوية). يجب أن يحتوي الشرح ثلاث نقاط على الترتيب: 1- دور البالعات (التحسيس)، 2- دور الـ LT4 (التحفيز)، 3- دور الـ LB و الـ LT8 (التنفيذ).

النص: عند دخول المستضد، تبتلعه البالعات وتهضمه جزئيا وتعرض محدداته رفقة الـ HLA2، وفي نفس الوقت تفرز الأنترلوكين 1 (IL1) الذي ينشط الخلايا LT4 القريبة منها. تتعرف الـ LT4 بواسطة مستقبلاتها الـ TCR تعرفا مزدوجا على معقد محدد المستضد المعروض فتنشَّط وتركِّب مستقبلات الأنترلوكين 2، ثم تفرز الأنترلوكين 2 (IL2) الذي ينشطها لتتكاثر وتتمايز إلى خلايا مساعدة LTh، تفرز هذه الأخيرة الـ IL2 الذي يحفز الخلايا LT4 أو LT8 المحسّسة بالمستضد فتتمايز الـ LB إلى خلية بلازمية مفرزة لأجسام مضادة نوعية، وتتمايز الـ LT8 إلى لمفاوية سامة LTc تخرب الخلايا المصابة.

ملاحظة: لشرح آلية ما (كتابة نص علمي) نركز على الهدف من السؤال (التعاون المناعي) ولا ندخل في تفاصيل كل نقطة نذكرها. ففي هذا النص يمكن أن **نخطئ ونضيف** شرح: مراحل البلعمة، آلية التعرف المزدوج، الانتقاء النسيلي للمفاويات LB وLT، كيفية تشكل المعقدات المناعية، آلية التخلص من المعقد المناعي، آلية القضاء على الخلية المصابة بواسطة بروتينات البرفورين).

33- اشرح آلية التعرف المزدوج: تتعرف الخلايا LT بواسطة مستقبلاتها الغشائية النوعية TCR في نفس الوقت على: 1- محدد المستضد، 2- جزي الـ HLA المعروضين (المقدمين) على غشاء الخلية العارضة أو المصابة.

34- ما هو دور المؤشرات (ليست مستقبلات) CD4 وCD8 في التعرف المزدوج؟ يجب أن يتكامل المؤشر CD4 مع الـ HLAII لكي يتم التعرف المزدوج بين الخلية LT4 والخلية العارضة. ويتكامل المؤشر CD8 مع الـ HLAI لكي يتم التعرف المزدوج بين الخلية LT8 والخلية المصابة.

35- يجب أن تنشَّط الخلايا اللمفاوية LB وLT8 تنشيطا مزدوجا لكي تحدث استجابة مناعية. اشرح ذلك.

- **التنشيط الأول: يتمثل في التحسيس:** تنشَّط الخلايا اللمفاوية عند تعرفها مباشرة على المستضد بحدوث تكامل بنيوي بين مستقبلاتها الغشائية النوعية (BCR وTCR) ومحدد المستضد. الخلايا LB تتعرف على المستضدات حرة (سابحة) في المصل، بينما الخلايا LT8 تتعرف على محدد المستضد معروض رفقة الـ HLAI على سطح غشاء الخلية المصابة.
- **التنشيط الثاني: يتمثل في التحفيز بواسطة الأنترلوكين 2:** بعد التنشيط الأول، تركب الخلايا LB وLT8 مستقبلات خاصة بالأنترلوكين، وعند توضع هذا الأخير على هذه المستقبلات يحفز الخلايا على التكاثر والتمايز.

معلومة 6: الهدف من التنشيط المزدوج هو تفادي حدوث استجابة مناعية عشوائية، لذا يجب أن تستقبل الخلية اللمفاوية إشارتي تنشيط لكي تتكاثر وتتمايز و تحدث استجابة مناعية.

معلومة 7: قد تثير بعض المستضدات الاستجابتين الخلطية والخلوية معا. مثلا: يدخل فيروس أو بكتيريا ويسري في المصل فيثير استجابة خلطية، ثم يغزو الخلايا فيثير استجابة خلوية.

معلومة 8: بعد إقصاء المستضد فإن الخلايا البلازمية، الـ LTc و الـ LTh تتخلص منها العضوية.

الخلاصة: دور البروتينات في الدفاع عن الذات

36- اشرح باختصار كيف تساهم البروتينات في الدفاع عن الذات.

التمييز بين الذات واللاذات: بفضل جزيئات غشائية غليكوبروتينية وبروتينية، تتعارف خلايا العضوية فيما بينها وترفض كل ما هو غريب، تتمثل هذه الجزيئات في: الـ **HLA**، جزيئات الزمر الدموية **ABO** و**المستضد D**.

التعرف على المستضدات: بواسطة مستقبلات غشائية نوعية ذات طبيعية بروتينية تتمثل في الـ **BCR** والـ **TCR** ومؤشرات غليكوبروتينية تتمثل في الـ **CD4** والـ **CD8**.

الاتصال بين الخلايا المناعية: تتصل الخلايا المناعية لتحسيس بعضها بوجود المستضد والتحفيز على التكاثر والتمايز بواسط مبلغات كيميائية ذات طبيعة غليكوبروتينية تسمى السيتوكينات (الأنترلوكينات **IL1**، **IL2**)

التخلص من المستضدات والخلايا المصابة: بواسطة جزيئات ذات طبيعة بروتينية تتمثل في الأجسام المضادة **Ig** التي تشكل معقدات مناعية تتثبت على **مستقبلات غشائة** بروتينية على غشاء البالعات ليتم التخلص منها. أو بواسطة بروتينات **البرفورين** التي تخرب الخلايا المصابة.

يمكن لشمعة واحدة أن تضيء ألف شمعة دون أن تنطفئ . . . تمنى لكم النجاح